

Восстановительный период ишемического инсульта: роль и место нейропротекторной терапии

В 2013 г. завершилось Оригинальное клиническое исследование эффективности и безопасности препаратов Тиоцетам® (раствор для инъекций, и Тиоцетам® форте таблетки (производство АО «Галичфарм», корпорация «Артериум») у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта. Исследование проводилось на базе отдела сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины» (г. Харьков) коллективом авторов под руководством доктора медицинских наук, профессора Т.С. Мищенко. Результаты этой работы свидетельствуют о том, что применение препаратов Тиоцетам® и Тиоцетам® форте позволяет достоверно ускорить восстановление неврологических функций, повысить показатели повседневной жизненной активности больных и улучшить когнитивные функции. В этом обзоре приводится обоснование проведения исследования и его основные результаты.

Актуальность проблемы инсульта. Современная концепция инсультной помощи

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире происходит около 16 млн инсультов, которые обуславливают примерно 10% смертности населения планеты. В Европе на 1 млн жителей регистрируется 1200 первичных и 600 повторных инсультов в год. Социально-экономические потери от инсульта таковы, что в настоящее время он признан настоящей угрозой существованию человечества.

По данным Министерства здравоохранения Украины, ежегодно от 100 до 110 тыс. жителей страны впервые заболевают мозговым инсультом. Из них от 40 до 43 тыс. умирают. Каждые 5 мин в нашей стране случается новый инсульт, а каждые 12 мин — смерть от инсульта. Наблюдается тенденция к «омоложению» инсульта: треть украинцев, у которых регистрируется инсульт, не достигли пенсионного возраста, то есть, мозговая катастрофа прерывает их трудовую деятельность.

Еще более внушительной выглядит статистика причин инсульта. На сегодняшний день в нашей стране насчитывается почти 12 млн лиц с артериальной гипертензией, 9 млн страдающих ишемической болезнью сердца, более 1 млн — сахарным диабетом. Таким образом, в группу высокого риска развития инсульта в Украине можно отнести около 12 млн человек с различными факторами риска и их комбинациями. К сожалению, большинство украинцев пренебрегают медицинской помощью и профилактикой. По подсчетам экспертов Всеукраинской общественной организации «Украинская ассоциация по борьбе с инсультом» (ВОО УАБИ), от инсульта может умереть каждый пятый житель нашей страны (Гуляев Д.В., 2007).

Что касается выживших больных, то инсульт всегда делит их жизнь на «до» и «после». У трети пациентов при благоприятном течении заболевания постепенно частично восстанавливаются нарушенные функции, но у 30% выживших инсульт приводит к необратимому неврологическому и когнитивному дефициту. На весь остаток жизни они остаются зависимыми от окружающих и нуждаются в посторонней помощи. Более 18 тыс. украинцев ежегодно становятся инвалидами в результате инсульта.

За последние 20 лет достижения в изучении патофизиологии острых нарушений мозгового кровообращения и научно-технический прогресс изменили доктрину инсультной службы в мире. Современный континуум инсультной помощи включает весь спектр мероприятий, уменьшающих бремя инсульта: пропаганду здорового образа жизни и первичную профилактику, обучение широких слоев населения умению распознать первые признаки этого заболевания и правильно на них реагировать, оперативную и профессиональную реакцию со стороны службы скорой медицинской помощи, лечение в специализированных инсультных отделениях силами мультидисциплинарной команды, реабилитацию и вторичную профилактику.

Согласно европейскому клиническому руководству (ESO, 2008) при остром инсульте лишь четыре лечебных вмешательства имеют доказанную эффективность: лечение в специализированном инсультном блоке, системная тромболитическая терапия, назначение ацетилсалициловой кислоты в первые 48 ч от начала заболевания и хирургическая декомпрессия (гемикраниэктомия) при обширном злокачественном инфаркте в бассейне средней мозговой артерии. Современные стандарты оказания специализированной помощи при инсульте основаны на поддержании

жизненно важных функций организма в остром периоде и ранней реабилитации с применением медикаментозных средств, потенцирующих восстановительные методики. В отечественной научной литературе эти средства принято обозначать термином «нейропротекторы». К нейропротекторам относятся препараты разных фармакологических классов с ноотропным, метаболическим, вазоактивным, нейромедиаторным и комбинированным механизмами действия. Нейропротекторы и ноотропы помогают решать одну из важнейших задач в раннем и отсроченном постинсультных периодах — восстановление когнитивных функций.

Препосылки к проведению исследования. Механизмы действия препарата Тиоцетам®

Когнитивные нарушения в являются одним из основных факторов, нарушающих способность больных к социальной адаптации. После инсульта более чем у 2/3 пациентов наблюдаются когнитивные нарушения различной степени выраженности. У 1/3 из них развивается деменция. Частота развития деменции повышается с 7% через год после катастрофы до 48% через 25 лет. Смертность среди больных с инсультом и деменцией в 2-6 раз выше, чем среди пациентов без деменции.

Стратегия профилактики и коррекции когнитивных нарушений у больных, перенесших инсульт, направлена как на защиту нейронов от неблагоприятных факторов (нейропротекторная терапия), так и на улучшение нейромедиаторной трансмиссии (ацетилхолинергической, дофаминергической и норадренергической), активность которой после мозговой катастрофы закономерно снижается.

Одним из препаратов нейропротекторного и ноотропного действия является Тиоцетам® (производство АО «Галичфарм», корпорация «Артериум»).

Тиоцетам® — оригинальная комбинация антиоксиданта тиотриазолина и ноотропа пирacetama. Клинические эффекты препарата обусловлены взаимодополняющими свойствами компонентов.

Множественные экспериментальные и клинические исследования показали положительное влияние пирacetama на когнитивные функции и эмоциональную сферу пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. Пирacetam улучшает интегративную и когнитивную деятельность мозга, способствует процессу обучения, уменьшает выраженность амнезии, повышает показатели кратко- и долговременной памяти, устраняет последствия стресса (чувство тревоги, фобии, депрессии, нарушения сна).

Тиотриазолин, обладающий выраженным антиоксидантным эффектом, стабилизирует клеточные мембраны в условиях ишемии и противодействует патологическому апоптозу. Подобный механизм действия обеспечивает нейропротекторный эффект тиотриазолина, подтвержденный результатами доклинических исследований [1].

Клиническая эффективность препарата Тиоцетам® по восстановлению нарушенных вследствие инсульта функций была изучена недостаточно, что послужило поводом для проведения Оригинального клинического исследования у больных в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта на базе отдела сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины».

Данное клиническое исследование по оценке терапевтической эффективности было выполнено по Протоколу исследования с соблюдением этических принципов Хельсинкской декларации, Належащей клинической практики (GCP),

Належащей лабораторной практики (GLP), руководящих документов Европейского союза, Всемирной организации здравоохранения, а также национальных рекомендаций Украины.

Материал, методы и дизайн исследования



Т.С. Мищенко

В данном исследовании на основании комплексного клинико-неврологического, психодиагностического и биохимического обследования оценивали эффективность и безопасность препарата Тиоцетам® (раствор для инъекций и таблетки) у испытуемых в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта.

В исследование было включено 80 госпитализированных больных: 47 мужчин и 33 женщины с подтвержденным на КТ или МРТ диагнозом ишемического инсульта. Рандомизацию проводили в две группы — основную и контрольную по 40 пациентов в каждую. Распределение больных по полу в группах было сопоставимым.

С 3 по 14 сутки заболевания пациенты основной группы получали лечение исследуемым препаратом Тиоцетам®, который вводился внутривенно капельно. Следующие за этим 14 дней больные принимали Тиоцетам® форте в таблетках. Тиоцетам®, раствор для инъекций, вводили внутривенно капельно по 20 мл в разведении на 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида 1 раз в сутки. Скорость введения — 40-60 капель в минуту. Тиоцетам® форте пациенты принимали по 1 таблетке 3 раза в сутки, начиная со следующего дня после последней инъекции препарата Тиоцетам®, на протяжении как минимум 14 суток. Общая длительность лечения препаратом Тиоцетам® составила 26 сут со дня рандомизации.

Лечение исследуемым препаратом проводилось на фоне базисной терапии, направленной на коррекцию нарушения дыхания и кровообращения, стабилизацию гомеостаза и предупреждение осложнений.

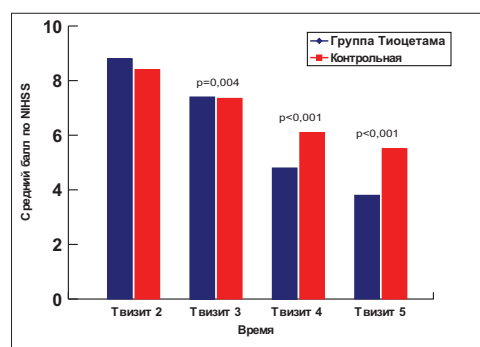


Рис. 1. Динамика средних оценок по шкале NIHSS

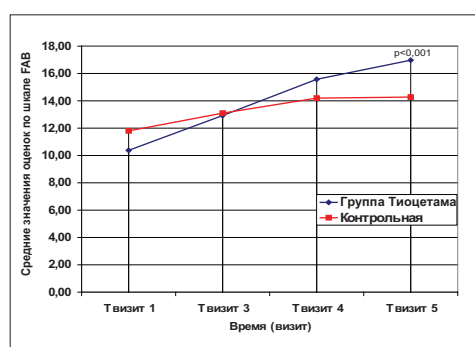


Рис. 3. Динамика средних оценок состояния больных по шкале FAB

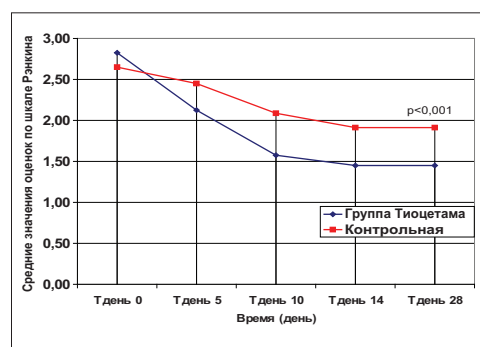


Рис. 2. Динамика средних оценок состояния больных по шкале Рэнкина

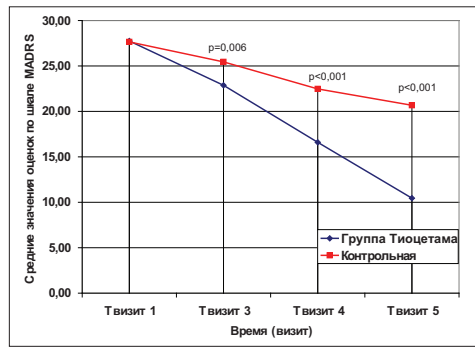


Рис. 4. Динамика средних значений оценок состояния пациентов по шкале MADRS

Таблица. Распределение пациентов в зависимости от локализации поражения и характера инсульта

Параметр	Категория	Основная		Контрольная		значение P
		n	%	n	%	
Область поражения	Каротидный бассейн	23	57,5	23	57,5	1,000*
	Вертебробазилярный бассейн	17	42,5	17	42,5	
	Всего	40	100	40	100	
Характер ОНМК	тромботический	24	60	26	65	0,782*
	эмболический	3	7,5	4	10	
	неустановленный	13	32,5	10	25	
Всего	40	100	40	100		

* Использован «точный критерий».

В процесі дослідження не разрешалось назначення препаратів, що містять пірацетам і/або тіотриазолін, крім досліджуваних препаратів, а також інших ноотропних, нейропротекторних, вазоактивних препаратів.

Для оцінки ефективності лікування застосовували наступні клінічні шкали:

- шкала тяжкості інсульту Національного інституту здоров'я США (NIHSS) для оцінки вираженості неврологічного дефіциту;
- шкала коми Глазго для оцінки стану свідомості;
- шкала Рэнкіна для оцінки повсякденної активності та ступеня інвалідизації хворих;
- міні-тест психічного статусу MMSE, батарея лобних тестів для оцінки стану когнітивних функцій;
- шкала депресії Монтгомери-Асберг (MADRS).

Також в динаміці до і після лікування досліджували маркери перекисного окислення ліпідів і антиоксидантної системи: малоновый диальдегід, діеновые кон'югати, супероксиддисмутаза, каталаза крові.

Оцінка безпеки лікарського засобу проводилась на основі скарги хворого і об'єктивних даних, отриманих дослідником в процесі лікування.

В ході дослідження було передбачено п'ять контрольних обстежень. Загальна тривалість дослідження для пацієнта склала не більше 30 днів.

Результати

Іспитувані основної і контрольної груп суттєво не відрізнялися за локалізацією і механізмом розвитку інсульту (табл.). Початковий ступінь тяжкості ішемічного інсульту, визначений за шкалою NIHSS, в основній і контрольній групах був порівняним і становив в середньому по групах 9 балів.

Динаміка оцінок за шкалою NIHSS на різних етапах дослідження представлена на рисунку 1. Починаючи з 5-го дня лікування помітна тенденція до більш вираженого зменшення ступеня неврологічного дефіциту в групі Тіоцетаму. На 12-14-й день лікування неврологічний дефіцит в основній групі був на рівні 4,9 бала, а в контрольній – 6,1 бала. Таким чином, різниця за шкалою NIHSS в цих групах становила 1,2 бала. На 26-28-й день дослідження оцінка за NIHSS в основній групі становила 3,9 бала, а в контрольній – 5,5 бала, з різницею між групами 1,6 бала.

Таким чином, курсове лікування препаратом Тіоцетам достовірно покращує результати ішемічного інсульту за ступенем регресу неврологічного дефіциту.

Показники повсякденної активності і незалежності хворих за шкалою Рэнкіна на різних етапах дослідження представлені на рисунку 2. Лікування препаратом Тіоцетам достовірно покращує результати ішемічного інсульту за показником життєвої активності і незалежності від сторонньої допомоги.

На рисунку 3 представлені оцінки за шкалою «батарея лобних тестів» (FAB). Оцінки за шкалою FAB статистично значимо покращувалися в обох групах, починаючи з 3-го контрольного обстеження. На 28-й день відзначено статистично значимі відмінності на користь групи Тіоцетаму порівняно з контрольною, що свідчить про більш виражений ефект лікування застосуванням препарату Тіоцетам®.

Динаміка середніх значень оцінок психоемоційного стану хворих за шкалою MADRS представлена на рисунку 4. В ході дослідження спостерігалась тенденція до зменшення рівня депресії в обох групах. Однак в групі Тіоцетаму, починаючи з 3-го контрольного обстеження, спостерігалась достовірно

кращі результати порівняно з контрольною, що свідчить про значимий вплив препарату Тіоцетам® на зменшення депресії.

Одним із критеріїв оцінки ефективності препарату Тіоцетам® були лабораторні показники, що характеризують стан перекисного окислення ліпідів і антиоксидантної системи. Демонстровано достовірно зменшення концентрації малонового диальдегіду і діеновых кон'югатів на 14-й і 28-й дні в порівнянні з початковими показниками в групі Тіоцетаму ($p < 0,001$), що свідчить про користь більш ефективної терапії застосуванням препарату Тіоцетам®. Зростає концентрація супероксиддисмутази і каталази на 14-й і 28-й дні в порівнянні з початковими показниками в групі Тіоцетаму також достовірно вище,

чим в контрольній ($p < 0,001$), що свідчить про користь більш ефективної терапії застосуванням препарату Тіоцетам®.

Безпека терапії

Безпека препарату Тіоцетам® в даному дослідженні оцінювалась на основі скарги пацієнтів і результатів лабораторних досліджень. В процесі лікування у 4 хворих (10%) основної групи виникли побічні реакції/побічні явища (ПР/ПЯ) в формі сухості в роті, діареї, легкої головної болю, нудоти, інсомнії, тривожності. ПР/ПЯ були легкої і середньої тяжкості і не вимагали скасування досліджуваного препарату.

Терпимість препарату Тіоцетам® 90% хворих оцінили як «хорошу», 10% – «удовлетворительну».

Отримані результати дозволили зробити наступні висновки:

- Лікування препаратом Тіоцетам® (розчин для ін'єкцій і таблетки, покриті оболочкою) в гострому і ранньому відновлювальному періодах ішемічного інсульту дозволяє прискорити відновлення порушених неврологічних функцій, підвищити показники повсякденної життєвої активності і покращити когнітивні функції пацієнтів.
- Застосування препарату Тіоцетам® в гострому і ранньому відновлювальному періодах ішемічного інсульту є безпечною.
- Для більш повного і швидкого функціонального відновлення хворих в гострому і ранньому відновлювальному періодах ішемічного інсульту може бути рекомендована терапія препаратом Тіоцетам®.

Список літератури знаходиться в редакції. 3



Невід'ємний елемент для відновлення роботи мозку

ТІОЦЕТАМ®

- оригінальна комбінація антиоксиданта і ноотропа
- підвищення стійкості мозку до гіпоксії
- нормалізація когнітивних функцій*
- оптимізація доставки кисню в умовах обмеженого кровопостачання

Показання: Лікування ішемічного інсульту та його наслідків, таких як порушення мови, психічні та соматичні розлади, зниження активності, порушення емоційної сфери; лікування (у відновлювальному періоді) судинної, токсичної та травматичної енцефалопатії; усунення абстинентного синдрому при алкогольній інтоксикації, діабетична енцефалопатія.

Протипоказання: Гіперчутливість до пірацетаму або тіотриазоліну; термінальна стадія ниркової недостатності; хорез Хантінгтона; гострий період геморагічного інсульту.

Побічні реакції: Можуть спостерігатися поодинокі випадки побічних реакцій: з боку центральної та периферичної нервової системи: загальна слабкість, головний біль; з боку травного тракту: нудота, блювання; алергічні реакції: свербіж, висипання, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок.

* Відкрите порівняльне клінічне дослідження по вивченню ефективності та безпеки препаратів Тіоцетам (р-н для ін.) та Тіоцетам форте (таблетки) в гострому та ранньому відновлювальному періодах ішемічного інсульту // 2012 Мидено Т.С. Открытое сравнительное клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Тіоцетам... // Россия, 2010 Парфенов В.А., Спирин Н.Н., Лебедева Е.Р. Інформація виключно для лікарів і фармацевтів. З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» і АТ «Галичфарм».

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближе до людей
ARTERIUM